

COVID-19 i kronične opstruktivne bolesti pluća (astma i KOPB)

COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (Asthma and COPD)

ŽARKO VRBICA

Opća bolnica Dubrovnik, Sveučilište u Dubrovniku

SAŽETAK _____ COVID-19, bolest uzrokovana novim koronavirusom (SARS-CoV-2), akutna je respiracijska bolest koja može uzrokovati teški akutni respiracijski sindrom, dovesti do zatajenja disanja i smrtnog ishoda. Obje bolesti su, rjeđe od očekivanog, prijavljene kao pridružene bolesti COVID-19, ali je prijavljen povećan mortalitet kod bolesnika koji su imali KOPB kao pridruženu bolest. Trenutno nisu poznati potencijalni štetni ili zaštitni učinci inhalacijskih kortikosteroida i ostalih lijekova, koji se koriste u liječenju astme i KOPB-a, na rizik inficiranja SARS-CoV-2 virusom ili pogoršanje COVID-19. Ne preporučuju se izmjene u temeljnom liječenju astme i KOPB-a i bolesnike treba liječiti sukladno aktualnim smjernicama, s ciljem postizanja maksimalne kontrole bolesti i održavanja optimalne plućne funkcije. Dok se bolesnici s astmom ne smatraju populacijom povećanog rizika u slučaju COVID-19, bolesnici s KOPB-om moraju se tretirati kao osobe povećanog rizika i kod njih treba provoditi mjere pojačane zaštite, sukladno aktualnim epidemiološkim preporukama. Primjena inhalacijske terapije predstavlja povećan rizik širenja novoga koronavirusa te se preporučuju posebne mjere za smanjivanje tog rizika. Dijagnostički postupci kod kojih se stvara aerosol trebaju se odgoditi do povoljnije epidemiološke situacije ako nisu žurni. Žurne postupke treba provoditi uz odgovarajuće zaštitne mjere, po mogućnosti nakon obavljenog testiranja na COVID-19.

KLJUČNE RIJEČI: COVID-19, SARS-CoV-2, koronavirus, astma, KOPB

SUMMARY _____ Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is an acute respiratory disease that can lead to respiratory failure and death. This article is focused on patients with chronic respiratory diseases, particularly chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Both diseases appear to be under-represented in the comorbidities reported for patients with COVID-19, but there is increased mortality among COVID-19 patients who have COPD as a comorbidity. The potential benefits or harms of inhaled corticosteroids and other treatments for people at risk of SARS-CoV-2 infection or patients with COVID-19 are unclear at present, and no changes to the treatment or management of chronic respiratory conditions, including COPD and asthma, should be considered at this stage. Asthma and COPD patients should be treated according to the latest guidelines, aiming at maximal possible control of the disease and maintaining optimal pulmonary function. While asthma patients are not seen as high-risk compared to the standard population, COPD patients should be considered high-risk and protected according to current epidemiologic recommendations. Delivering aerosolized medications to patients with COVID-19 can aggravate the spread of the new coronavirus, and special measures should be taken to minimize that risk. Aerosol producing diagnostic tests (spirometry, bronchoscopy) should be postponed in all non-urgent patients. In urgent patients it should be performed with proper protective measures and possibly after COVID-19 testing.

KEY WORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, asthma, COPD



Uvod

Pandemija bolesti COVID-19 izazvana SARS-CoV-2 virusom utječe na sve oblike zdravstvene skrbi. Potreba za istodobnim liječenjem oboljelih, prevencijom komplikacija i pravilnim liječenjem bolesnika s kroničnim bolestima koji nisu oboljeli od COVID-19, zahtijeva brzo usvajanje novih znanja. Kako se radi o novoj bolesti koja se brzo širi, nedostaju preporuke temeljene na dokazima te su aktualne preporuke izvedenica iz dosad poznatih podataka, epidemioloških i opservacijskih ispitivanja i kliničke prosudbe, na temelju poznavanja patofizioloških mehanizama, farmakologije i ostalih temeljnih medicinskih spoznaja. Zbog potrebe za

što žurnijim protokom informacija, ubrzani su i procesi objavljivanja rezultata pojedinih istraživanja koji nisu prošli cjelovitu standardnu proceduru provjere prije tiska te je prema podacima iz tako objavljenih radova potrebno donositi zaključke na razini mišljenja stručnjaka (*expert opinion*), a opaža se i značajna razlika u rezultatima iz pojedinih središta. S obzirom na to da kod većine oboljelih do pogoršanja dolazi u vidu respiracijske insuficijencije, pneumonije i sindroma akutnoga respiracijskog distresa, bolesnici s kroničnim plućnim bolestima u žarištu su zanimanja, kako po pitanju smanjivanja rizika pogoršanja u slučaju obolijevanja od COVID-19, tako i po pitanju njihovoga

pravovremenog dijagnosticiranja i liječenja. Također, pojedini dijagnostički postupci kod plućnih bolesnika mogu povećavati rizik daljnjeg širenja infekcije SARS-CoV-2 virusom, što treba uzeti u obzir pri njihovom indiciranju i izvođenju. Ovaj pristup podložan je promjenama sukladno novim spoznajama o prirodi bolesti kao i epidemiološkoj situaciji te su informacije prikazane u ovome članku aktualizirane prema dostupnim izvorima zaključno s 10. svibnja 2020.

Astma

Astma je česta bolest, s učestalošću od oko 5 % u standardnoj populaciji. Nema podataka o povećanoj učestalosti infekcije SARS-CoV-2 virusom kod oboljelih od astme. Iako se u početku astma smatrala jednom od bolesti kod kojih postoji povećani rizik za nastanak COVID-19, te je čak prema američkom Centru za kontrolu bolesti (CDC) stavljena na popis bolesti koje predisponiraju nastanak težih oblika COVID-19 (1), prema novijim ispitivanjima izgleda da je broj bolesnika s astmom u populaciji bolnički liječenih COVID-19 bolesnika čak i manji od očekivanog (2, 3). Atopijska reakcija, uključujući i alergijsku astmu, mogla bi imati zaštitnu ulogu u prevenciji nastanka komplikacija COVID-19 putem djelovanja na ekspresiju angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (ACE2) koji je receptor za vezivanje SARS-CoV-2 na stanicu. Ekspresija ACE2 je povišena u pušača, bolesnika sa šećernom bolesti i hipertenzijom, dok je suprimirana kod bolesnika s atopijom. ACE2 ekspresija je bila najniža kod bolesnika s astmom i visokom razinom alergijske senzitivizacije, dok nije bila izmijenjena u bolesnika s ne-alergijskom astmom (4).

Niske vrijednosti eozinofila su u nekim radovima definirane kao rizični čimbenik težine bolesti i preživljenja u COVID-19 bolesnika, neovisno o tome boluju li ili ne od astme (5). Navedeni nalaz povezuje se s potrošnjom eozinofila tijekom akutne upalne reakcije, ali se ne može isključiti niti protektivni učinak atopije s eozinofilijom na razvoj COVID-19. Nasuprot tomu, kod bolesnika s razvijenim plućnim komplikacijama COVID-19, loše kontrolirana teška astma (GINA III i IV) uz hipoksemiju bila je prognostički faktor povećanog morbiditeta i mortaliteta oboljelih (6).

Sukladno navedenom, bolesnici s astmom trebaju nastaviti redovito uzimati svoju inhalacijsku terapiju za vrijeme COVID-19 pandemije. Inhalacijski kortikosteroidi (ICS), koji su temelj liječenja astme, ne spadaju u tu skupinu lijekova. Njihovom redovitom primjenom poboljšava se plućna funkcija, što je prednost u slučaju plućnih komplikacija COVID-19, i smanjuje se potreba za uzimanjem sustavnih kortikosteroida, koji mogu smanjiti imuni odgovor organizma i pogodovati nastanku težih oblika COVID-19 (7). Niske doze ICS-a ne smanjuju imuni odgovor na SARS-CoV-2, a postoje iskustva na malom broju bolesnika kod

kojih je primjena pojedinih ICS-a u COVID-19 pneumoniji imala koristan učinak, čak i kad bolesnik prethodno nije bolovao od astme (7). Naprotiv, smanjenje doze ili prestanak uzimanja ICS-a može dovesti do pogoršanja astme, slabljenja plućne funkcije i povećane potrebe za uzimanjem sustavnih kortikosteroida, kao i potrebe za javljanjem u hitnu službu, što može povećati rizik infekcije s COVID-19. Bolesnici koji dulje vrijeme uzimaju oralne kortikosteroide za liječenje astme trebali bi se posavjetovati s vodećim liječnikom o potrebi njihovog redovitog uzimanja i alternativnih oblika liječenja (8).

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

KOPB je bolest koja dovodi do značajnog oštećenja plućne funkcije, stoga je za očekivati da su bolesnici s KOPB-om skloniji razvoju COVID-19. Pušači su zbog same navike pušenja, koja uključuje dodirivanje lica i usana te kontakt s potencijalno zagađenim predmetom (cigareta se rukom prinosi ustima), u povećanom riziku prijenosa virusa. Unatoč tomu, među oboljelima od COVID-19 nalazi se manji postotak bolesnika s KOPB-om nego što je učestalost KOPB-a u odgovarajućoj populaciji. U ukupnom broju COVID-19 bolesnika nalazi se samo 2 % bolesnika s KOPB-om i 9 % pušača. Ovaj paradoks je doveo do brojnih rasprava o mogućem zaštitnom učinku pušenja/nikotina na prijenos virusa SARS-CoV-2. Postoje velike razlike u izvješćima iz različitih dijelova svijeta koje su dodatno unosile nedoumice po pitanju ovog paradoksa (9, 10). Recentna sistematska analiza objavljenih rezultata nudi moguće rješenje ovog problema (11). Kod COVID-19 veliki broj bolesnika ima blage ili nikakve simptome te veliki broj bolesnika prolazi nedijagnosticiran. U vrijeme COVID-19 pandemije veliki postotak bolesnika koji ne boluju od KOPB-a javlja se liječniku pri pojavi respiracijskih tegoba, dok se isto ne događa tako često kod bolesnika s KOPB-om te je veća vjerojatnost da kod bolesnika s KOPB-om neće biti dijagnosticiran blaži oblik COVID-19. Bolesnici s KOPB-om imaju učestale respiracijske tegobe i vjerojatno se zbog toga rjeđe javljaju liječniku u slučaju blaže bolesti te se samim time ne evidentiraju kao oboljeli. Klasični koronavirusi mogu biti uzročnici infektivnih egzacerbacija KOPB-a, no čini se da to nije slučaj sa SARS-CoV-2, što također smanjuje broj bolesnika s KOPB-om koji trebaju liječničku intervenciju. Time bi se mogao opravdati razmjerno manji broj bolesnika s KOPB-om oboljelih od COVID-19 nego što bi bilo očekivano prema učestalosti u populaciji. Nasuprot tomu, kada se analiziraju podaci bolesnika s težim oblicima COVID-19, dolazimo do značajno drugačijih rezultata. KOPB je jedan od čimbenika rizika za razvoj teškog oblika COVID-19. Teški oblik bolesti javlja se kod 63 % bolesnika s KOPB-om, nasuprot 33 % bolesnika

bez KOPB-a, što čini skoro dvostruko veći rizik nastanka težeg oblika COVID-19 (RR 1,88). Što se tiče mortaliteta, veći je kod bolesnika s KOPB-om i iznosi oko 60 %, dok je mortalitet, kod bolesnika koji ne boluju od KOPB-a, 55 %. Tu nalazimo drugi paradoks jer je rizik nastanka teških oblika COVID-19 veći kod bivših pušača (46 %) nego kod aktivnih pušača (22 %), što je ponovno otvorilo raspravu o mogućem zaštitnom učinku nikotina od COVID-19. Ovi podaci su u koliziji s poznatim patofiziološkim učincima pušenja jer, osim direktnog oštećenja pluća, pušenje može utjecati na povećani morbiditet i mortalitet povećavanjem ekspresije ACE2 receptora, koji je potreban za ulazak virusa u stanice (12). Kako u većini izvješća nedostaju podaci o težini KOPB-a prije obolijevanja od COVID-19, vjerojatnije objašnjenje je, da je kod bolesnika s većim stupnjem oštećenja pluća uslijed uznapredovalog KOPB-a, manji postotak aktivnih pušača (prestali su pušiti zbog težine bolesti, dobi, komorbiditeta), a oni su zbog slabije plućne funkcije skloniji lošijem ishodu COVID-19. Isto potvrđuje i povećana smrtnost pušača i bivših pušača u usporedbi s nepušačima.

Uzevši u obzir navedeno, bolesnici s KOPB-om smatraju se bolesnicima povećanog rizika kod COVID-19 te se trebaju poduzeti mjere intenzivnije zaštite u cilju izbjegavanja prijenosa zaraze. Trebali bi izbjegavati sve situacije u kojima postoji povećan rizik infekcije sa SARS-CoV-2. Liječenje treba provoditi prema aktualnim smjernicama i nema podataka o potrebi izmjene načina liječenja uslijed COVID-19 pandemije. Poseban oprez potreban je kako bi se održala odgovarajuća razina fizičke aktivnosti u kućnim uvjetima i uvjetima pojačane izolacije bolesnika.

Lijekovi za liječenje kroničnih opstruktivnih bolesti pluća i COVID-19

Kod bolesnika oboljelih od kroničnih plućnih bolesti i njihovih liječnika u vrijeme COVID-19 pandemije javljaju se brojna pitanja povezana s uzimanjem redovite terapije, osobito inhalacijskih kortikosteroida (ICS) koji su temelj liječenja astme, a koriste se i kod liječenja određenog broja oboljelih od KOPB-a. Najveća je zabrinutost zbog mogućeg imunosupresivnog učinka ICS-a i potencijalnog povećanja rizika zaraze i ubrzanog razvitka bolesti. Primjena ICS-a u astmi i KOPB-u povezana je s povećanim rizikom infekcija gornjega dijela dišnog sustava, dok je primjena većih doza ICS-a povezana s promjenama u mikrobiomu pluća i povećanom učestalošću upala pluća kod bolesnika s KOPB-om. Postoje *in vitro* dokazi o smanjenoj sintezi interferona i smanjenom urođenom imunom odgovoru na virusne infekcije pri primjeni ICS-a. Zanimljivo je da su ti nalazi najčešće povezani s infekcijama rinovirusima, dok isto nije dokazano kod infekcija klasičnim koronavirusima. Naprotiv, postoje dokazi pozitivnog učinka ICS-a pa se primjenom budezonida može postići inhibicija replikacije

koronavirusa HCoV-229E (klasičnog koronavirusa), dok je u nekim ispitivanjima na manjem broju bolesnika primjenom ciklezonida postignuto blokiranje replikacije SARS-CoV-2. Analizom dosadašnjih ispitivanja nema dokaza o korisnom ili štetnom učinku ICS-a na nastanak i razvoj COVID-19 (13). Nasuprot tomu, loša kontrola bolesti može dovesti do lošijih ishoda liječenja COVID-19 te primjenu lijekova treba nastaviti sukladno aktualnim smjernicama. U astmi je potrebno primijeniti najmanje doze ICS-a koje dovode do zadovoljavajuće kontrole bolesti. Što se tiče KOPB-a, potreban je oprez kod bolesnika koji uzimaju veće doze ICS-a jer one potencijalno mogu povećati rizik nastanka respiracijskih infekcija, a veći broj bolesnika može se odgovarajuće liječiti malim dozama ICS-a uz bronhodilatatore ili samo bronhodilatatorima. COVID-19 pandemija ima i jedan pozitivan učinak kod liječenja plućnih bolesnika. Naime, poznat je problem loše suradljivosti plućnih bolesnika s inhalacijskom terapijom, koji dovodi do lošijih ishoda liječenja. U vrijeme COVID-19 pandemije zamijećena je povećana suradljivost uz veći postotak realiziranih recepata za inhalacijsku terapiju, što bi moglo dovesti do bolje kontrole bolesti (14).

Inhaliranje lijekova u obliku aerosola temelj je u liječenju opstruktivnih plućnih bolesti. U slučaju COVID-19 postavlja se pitanje rizika širenja bolesti putem kapljica koje su na taj način stvorene. Oko 50 % aerosola koji je generiran od strane inhalacijskog uređaja ne dopijeva u pluća bolesnika i širi se u okoliš bolesnika (medicinski aerosol), ali taj dio nas ne zabrinjava u epidemiološkom smislu, već samo onaj dio koji je bio udahnut u dišni sustav bolesnika i naknadno izdahnut u okolni zrak (bio-aerosol) jer on može nositi sa sobom čestice virusa. Virus u tim česticama može biti infektivan nekoliko sati, a taloženjem čestica dopijeva na površine oko bolesnika (14). Zbog toga se preporučuje, kod svih bolesnika kod kojih je to moguće, lijekove primjenjivati putem inhalatora sa stlačenim plinom (MDI – „pumpice“) ili suhim prahom (DPI) umjesto nebulizirane primjene lijekova. U vrijeme pandemije COVID-19 pri uporabi MDI-a preporučuje se koristiti ih u kombinaciji s komorom za udisanje s ventilima za usmjeravanje protoka. Kod bolesnika kod kojih plućna funkcija to dopušta i mogu adekvatno inhalirati iz DPI-a, preporučuje se primjena lijekova putem DPI-a zbog manjeg rizika stvaranja bioaerosola. Ako se radi o težim bolesnicima i akutnim pogoršanjima bolesti kod kojih primjena lijekova putem DPI-a nije moguća, preporučuje se MDI s komorom za udisanje. Ako se primijeti da inhalacija lijeka izaziva kašalj, potrebno je taj lijek zamijeniti drugim oblikom ili sastavom koji ne izaziva kašalj kod bolesnika. Primjena lijekova putem nebulizatora preporučuje se samo ako se prije navedenim ne uspije osigurati adekvatan terapijski pristup, u tom slučaju je bolje odlučiti se za uređaje koji aerosol generiraju ultrazvukom, nego za one koji to postižu visokim protocima

zraka. Kako maska za inhalaciju omogućuje veću disperziju aerosola i teže ju je kombinirati s mikrobiološkim filtrom, preporučuje se primjena putem usnika koji se spoji preko jednosmjernog mikrobiološkog filtra. Najčešće se koriste standardni mikrobiološki filtri, dok bi HEPA (*high-efficiency particulate air*) filtri visoke učinkovitosti bili bolji kod bolesnika s COVID-19, ali još nije adekvatno riješen njihov spoj s nebulizatorom. Ako je bolesnik spojen na strojnu ventilaciju, najbolji izbor za primjenu inhalacijske terapije su *mesh* nebulizatori koji generiraju aerosol neovisno o protoku zraka u sustavu i smanjuju mogućnost stvaranja bioaerosola. Bez obzira na navedeno, kod bolesnika koji se liječi inhalacijskom terapijom postoji povećani potencijal širenja SARS-CoV-2 i pri kontaktu s njim potrebno je provoditi mjere osobne zaštite i zaštitna sredstva sukladno aktualnim epidemiološkim preporukama. U bolničkim uvjetima bolesnika bi trebalo izolirati u sobe za izolaciju od respiracijskih uzročnika ili u sobe s negativnim tlakom uz minimalno 12 izmjena zraka na sat ili 160 litara po bolesniku kod prirodne ventilacije (15).

Dijagnostičke pretrage kod kroničnih opstruktivnih bolesti pluća i COVID-19

SARS-CoV-2 je izrazito zarazan virus koji se prenosi kapljično, aerosolom, kontaktom i feko-oralnim putem (16). Kako je većina simptoma COVID-19 nespecifična i povezana s respiracijskim sustavom (kašalj 67,8 %, iskašljavanje 33,7 % i zaduha 18,7 %) (17), otežana je diferencijalna dijagnostika i postoji povećani rizik nepravodobnog postavljanja dijagnoze kod kroničnih plućnih bolesnika, što povećava rizik širenja zaraze unutar zdravstvenog sustava.

Dijagnostičke pretrage kod plućnih bolesnika koje mogu potencijalno dovesti do širenja SARS-CoV-2 virusa su spirometrija i bronhoskopija. Postupanje treba prilagoditi razvoju epidemiološke situacije i preporukama stručnih društava. Trenutno se preporučuje postupati kao da su svi bolesnici i osoblje potencijalno zaraženi i sukladno tomu planirati izvođenje pretraga. Do poboljšanja epidemiološke situacije preporučuje se provoditi samo žurne pretrage koje će dovesti do promjene u načinu liječenja bolesnika i spriječiti nastanak pogoršanja bolesti. Žurna obrada plućne funkcije preporučuje se kod bolesnika kod kojih se planira operativni zahvat ili zbrinjavanje neoplastičnih procesa. Preporučuje se odgoda do poboljšanja epidemiološke situacije kod svih bolesnika u stabilnoj fazi astme ili KOPB-a, kod kojih klinički nije indicirana izmjena terapijskog pristupa. Spirometrijska kontrola stabilnih bolesnika može se zamijeniti ambulantnim praćenjem PEF-a i drugih parametara prijenosnim osobnim mjeracima plućne funkcije. Potrebno je izbjegavati sve dijagnostičke postupke koji aktivno izazivaju kašalj (inducirani sputum, bronhoprovokacija). Pri organizaciji pretrage potrebno je

uzeti u obzir epidemiološku situaciju, provoditi redovite mjere dezinfekcije i protekcije (pranje i dezinfekcija ruku bolesnika i osoblja, mikrobiološki filtri pri provođenju spirometrije, dezinfekcija površina između dvije pretrage, jednokratni rupčići za zaštitu pri kašlju, osobne mjere zaštite osoblja prema aktualnim preporukama pojedine ustanove). Potrebno je osigurati razmak, uz što manji broj bolesnika u čekaonici (idealno bi bilo pojedinačno dolaženje), a preporučuje se da među prvima dolaze bolesnici s potencijalno lošijim imunološkim sustavom (imunološki i onkološki bolesnici), a potom bolesnici bez značajnijih komorbiditeta (18). Između dva bolesnika preporučuje se provjetravanje prostorije u trajanju od 15 minuta.

Zaključak

Bolesnici s kroničnim plućnim bolestima (astma i KOPB) specifična su populacija s brojnim posebnostima koje ih razlikuju od ostalih bolesnika u vrijeme COVID-19 pandemije. Dok kod astme, moguće, postoji izvjestan zaštitni učinak same bolesti (načina funkcioniranja imunološkog sustava) ili terapije, oboljeli od KOPB-a kasnije se dijagnosticiraju i kod njih se češće nalaze teži oblici bolesti, uz povećanu smrtnost. Aktivno pušenje može dodatno povećati rizike povezane sa SARS-CoV-2 infekcijom. Kod svih plućnih bolesnika potrebno je pridržavati se preporučenih epidemioloških mjera prevencije širenja zaraze, a bolesnici s KOPB-om bi, kao skupina povećanog rizika, trebali biti u povećanom stupnju zaštite. Isto se odnosi na starije bolesnike i bolesnike s drugim rizičnim komorbiditetima (hipertenzija, dijabetes, kardiopatija), sukladno aktualnoj epidemiološkoj situaciji. Trenutno nema dokaza o potrebi korekcije terapijskog pristupa u liječenju astme i KOPB-a prema aktualnim smjernicama. Temelj liječenja je postizanje što bolje kontrole bolesti i održavanja optimalne plućne funkcije. Invazivne dijagnostičke postupke i procedure koje generiraju aerosol potrebno je provoditi s povećanim oprezom, po mogućnosti ih odgoditi do poboljšanja epidemiološke situacije i raditi ih samo kada su neodložive, zbog potrebe odluke o promjeni načina liječenja ili kada bi njihovo odgađanje moglo prouzročiti pogoršanje stanja bolesnika.

LITERATURA

- Halpin DMG, Phaner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:436–8. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30167-3.
- Leung C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China. *Mech Ageing Dev* 2020;188:111255. DOI:10.1016/j.mad.2020.111255.
- Li X, Xu S, Yu M i sur. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:110–8. DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.006.
- Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB i sur. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:203–6.e3. DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.009.
- Du Y, Tu L, Zhu P i sur. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1372–9. DOI:10.1164/rcm.202003-0543OC.
- Xie J, Covassin N, Fan Z i sur. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020;95:1138–47. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006.
- Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, Takahashi K, Kato Y, Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J Infect Chemother* 2020;26:625–32. DOI:10.1016/j.jiac.2020.04.007.
- Global Initiative for Asthma (GINA) Dostupno na: <https://ginasthma.org/recommendations-for-inhaled-asthma-controller-medications/> Datum pristupa: 10. 7. 2020.
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y i sur. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;55:2000547. DOI:10.1183/13993003.00547-2020
- Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med* 2020;167:105941. DOI:10.1016/j.rmed.2020.105941.
- Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2020;15:e0233147. DOI:10.1371/journal.pone.0233147.
- Leung JM, Yang CX, Tam A i sur. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020;55:2000688. DOI:10.1183/13993003.00688-2020.
- Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020;55:2001009. DOI:10.1183/13993003.01009-2020.
- Kaye L, Theye B, Smeenk I, Gondalia R, Barrett MA, Stempel DA. Changes in medication adherence among patients with asthma and COPD during the COVID-19 pandemic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:2384–5. DOI:10.1016/j.jaip.2020.04.053.
- Ari A. Practical strategies for a safe and effective delivery of aerosolized medications to patients with COVID-19. *Respir Med* 2020;167:105987. DOI:10.1016/j.rmed.2020.105987.
- The Lancet. Emerging understandings of 2019-nCoV. *Lancet* 2020;395:311. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30186-0.
- Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect* 2020;81:1–9. DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.011.
- ARTP COVID19 Update - 18th March 2020. Dostupno na: <https://www.artp.org.uk/News/artp-covid19-update-18th-march-2020>. Datum pristupa: 10. 7. 2020.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prim. mr. sc. Žarko Vrbica, dr. med.
Opća bolnica Dubrovnik
Sveučilište u Dubrovniku
20 000 Dubrovnik
e-mail: zvrbicag@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

14. svibnja 2020./May 14, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

10. srpnja 2020./July 10, 2020

